

# Curs opțional POLIMORFISMUL SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE Anul V, semestrul I

Asigurat de colectivul disciplinei de Chimie fizică  
-prof.univ.dr. Ionuț-Valentin Ledeti  
-ș.l.dr. Sebastian-Claudiu Simu



Ce ne propunem să deprindem după acest curs?

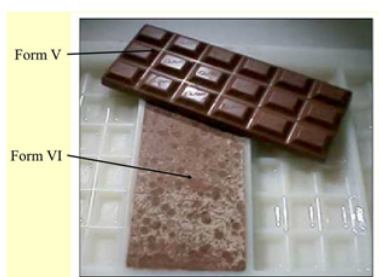
- Asigurarea unei pregătiri teoretice referitoare la polimorfismul substanțelor medicamentoase, precum și a principalelor implicații ale existenței diverselor forme polimorfe asupra proprietăților fizico-chimice și biologice ale acestora.
- Acumularea noțiunilor de bază referitoare la polimorfism în contextul științific actual și a consecințelor polimorfismului în domeniul farmaceutic;
- Cunoașterea principalelor metode de obținere a formelor polimorfe și pseudomorfe;
- Insușirea de cunoștințe privind principalele metode de caracterizare și investigare a formelor polimorfe și pseudomorfe;
- Familiarizarea studentului farmacist cu noțiunile de solvatomorfi, săruri, cocristale și aducți binari, a unor metode de obținere a acestora, precum și cu o serie de proprietăți specifice.

## METODE DE OBȚINERE ȘI CARACTERIZARE A FORMELOR POLIMORFE ȘI PSEUDOMORFE SOLIDE

### Polimorfismul ciocolatei

- ciocolata prezintă șase forme polimorfe I-VI
- tranzițiile polimorfe sunt influențate de modificarea regimului termic (încălzire) și/sau depozitare îndelungată.
- la solidificare după înmuiere, ciocolata își modifică proprietățile fizico-chimice și organoleptice.
- dintre toate formele polimorfe, doar una este ideală ca produs de cofetărie.
- Ciocolata este formată din masă de cacao și de zahăr ca suspensie într-o matrice de unt de cacao. Untul de cacao este un amestec de trigliceride ce prezintă forme polimorfe diverse.

Forma polimorfă	Punct de topire (°C)	Obținere
I	17,3	Răcire rapidă a topiturii
II	23,4	Răcirea topiturii cu 2 °C/min
III	26	Păstrarea formei II la 5-10 °C
IV	27	Păstrarea formei III la 17-21 °C
V	34	Răcire lentă și ușoară încălzire sub agitare a topiturii
VI	36-37	Păstrarea formei V timp de 4 luni la temperatură ambiantă



### Bibliografie obligatorie:

- Curs de Polimorfismul substanțelor medicamentoase - suport în format electronic disponibil la <https://moodle.umft.ro/>
- Ekta Sangtani, . Cocrystals and Polymorphs in Pharmaceutical Science, Mohammed Abdul Malik, 2024.
- Helmut Buschmann, Jörg Holenz, Michael Gruss, Raimund Mannhold, Solid State Development and Processing of Pharmaceutical Molecules: Salts, Cocrystals, and Polymorphism. Wiley, 2021.

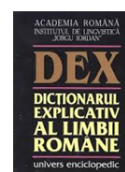
### Bibliografie facultativă:

- Joel Bernstein, Polymorphism in Molecular Crystals, Oxford University Press, 2020
- Moji Christianah Adeyeye, Harry G. Brittain (ed.), Preformulation in Solid Dosage Form Development, CRC Press Boca Raton, e-book, 2013
- Rolf Hilfiker, Markus von Raumer (ed.), Polymorphism in the Pharmaceutical Industry: Solid Form and Drug Development, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2019
- Harry G. Brittain (editor), Polymorphism in Pharmaceutical Solids, 2nd edition, CRC Press Boca Raton, e-book, 2018
- Leslie P Hughes, Michael D Mantle, Magnetic Resonance and Its Applications in Drug Formulation and Delivery, Royal Society of Chemistry, 2024.

## Conținutul cursului:

### INTRODUCERE ÎN POLIMORFISM

Cum se poate defini POLIMORFISMUL?



**POLIMORFISM** s. n. Proprietatea unor **minerale cristalizate** cu aceeași compoziție chimică de a se prezenta sub mai multe **forme cristaline** cu caracteristici fizice și chimice diferite. ♦ (Biol.) Proprietate a unor specii de a exista sub mai multe aspecte morfologice. – Din fr. **polymorphisme**.



**POLIMORFISM** s. n. Proprietate a unor **substanțe** de a se putea prezenta în două sau mai multe **forme cristaline** distincte. ♦ (Biol.) Proprietate a unor specii de a exista sub mai multe aspecte morfologice. – Din fr. **polymorphisme**.

**-extinderea semnificației**

**-starea de agregare analizată?**

**SOLIDĂ!**

## Metode de caracterizare a formelor polimorfe și pseudomorfe solide

Metode spectroscopice de analiză. Analiza FTIR

FTIR – Fourier transformed infrared spectroscopy

- radiația** din domeniul IR modifică starea **rotational-vibranțională** a moleculelor
- tehnica** de lucru diferă în funcție de starea de agregare a compusului de analizat
- pentru gaze**: celule de gaze
- pentru lichide**: dispersie în **nuiol** sau tehnica ATR
- pentru solide**: **pastilare în KBr** sau tehnica ATR

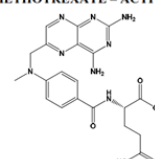


- SOLVATOMORFI**
- SĂRURI**
- COCRISTALE ȘI ADUCȚI BINARI**

Metode de caracterizare a formelor polimorfe solide

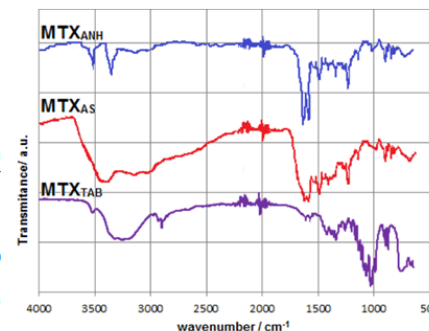
Metode spectroscopice de analiză. Analiza FTIR pentru pseudomorfi

THERMOANALYTICAL AND SPECTROSCOPIC STUDY ON METHOTREXATE – ACTIVE SUBSTANCE AND TABLET



A. FULIAȘ, C. POPOIU<sup>1</sup>, G. VLASE<sup>2</sup>, T. VLASE<sup>2</sup>, D. ONEȚIU<sup>3</sup>, G. SĂVOIU, G. SIMU, C. PĂTRUȚESCU<sup>3</sup>, GHEORGHE ILIA<sup>3\*</sup>, I. LEDEȚI

-uscare la 130 °C: dispariția benzilor caracteristice grupelor OH (burta de la 3500-3000 cm<sup>-1</sup>)  
-“ascuțirea” benzilor OH din COOH și NH din NH<sub>2</sub>  
-“ascuțirea” benzilor C=O la 1640 cm<sup>-1</sup> prin eliminarea benzilor O-H din apă din aceeași zonă spectrală



Spectroscopia FTIR este o metodă foarte precisă pentru decelarea între forme anhidre și hidratate